



Hubungan antara *red cell distribution width* (RDW) dengan HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan gagal jantung di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar

Jeffry Adijaya Susatyo^{1*}, Made Ratna Saraswati²



Background: Cardiovascular disease is one of the highest causes of death in patients with diabetes and patients with diabetes mellitus have a two times higher risk of developing heart failure. In recent years, red cell distribution width (RDW) has been studied both as an alternative to glycated hemoglobin (HbA1c) for measuring glycemic control in diabetes mellitus and as a predictor of severity in cardiovascular diseases.

Objective: To evaluate the correlation of RDW with HbA1c in diabetic patient with heart failure.

Methods: A cross-sectional study was conducted using data from medical records of patients with DM and heart failure that were admitted to Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah General Hospital, Denpasar, Bali between August 2020 until August 2021. Data collected includes age, body mass index (BMI), duration of illness, HbA1c, and RDW. Spearman's correlation test was used to determine the bivariate relationship and partial correlation test was used to control confounding variables (age, BMI, and duration of illness).

Result: A total of 68 subjects were eligible for our study, consisting of 57.6% males and 42.4% females. In bivariate analysis RDW had a significant negative correlation with HbA1c ($r=-0.301$, $p=0.013$) but become insignificant after partial correlation test for confounding variables the correlation ($r=-0.223$, $p=0.074$).

Conclusion: RDW had a negative correlation with HbA1c in diabetic patients with heart failure. We suspect the negative correlation presented was due to decreased erythrocyte lifespan effect on HbA1c from heart failure and age related condition. Further study is warranted to better explain this finding.

Keywords: *Diabetes mellitus, heart failure, red cell distribution width, glycated hemoglobin.*

Latar Belakang: Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi pada pasien-pasien dengan diabetes dan pasien-pasien dengan diabetes melitus memiliki risiko dua kali lebih tinggi mengalami gagal jantung. Dalam beberapa tahun terakhir, *red cell distribution width* (RDW) telah diteliti sebagai alternatif hemoglobin terglukasi (HbA1c) untuk mengukur kontrol glikemik pada diabetes melitus dan sebagai prediktor keparahan penyakit kardiovaskular.

Tujuan: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi RDW dengan HbA1c pada pasien diabetes melitus dengan gagal jantung.

Metode: Penelitian ini merupakan studi potong lintang menggunakan data rekam medis pasien dengan DM dan gagal jantung yang dirawat di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali antara Agustus 2020 hingga Agustus 2021. Data yang dikumpulkan meliputi umur, indeks massa tubuh (BMI), durasi penyakit, HbA1c, dan RDW. Uji korelasi Spearman digunakan untuk menentukan hubungan bivariat dan uji korelasi parsial digunakan untuk mengontrol variabel pengganggu (usia, IMT, dan lama sakit).

Hasil: Sebanyak 68 subjek didapatkan, terdiri dari 57,6% laki-laki dan 42,4% perempuan. Dalam analisis bivariat RDW didapatkan memiliki korelasi negatif yang signifikan dengan HbA1c ($r=-0,301$, $p=0,013$) tetapi menjadi tidak signifikan setelah uji korelasi parsial untuk variabel pengganggu korelasi ($r=-0,223$, $p=0,074$).

Simpulan: RDW memiliki korelasi negatif dengan HbA1c pada pasien diabetes melitus dengan gagal jantung. Kami menduga korelasi negatif terjadi karena penurunan efek umur eritrosit pada HbA1c dari gagal jantung dan kondisi terkait usia. Studi lebih lanjut diperlukan untuk lebih menjelaskan temuan ini.

Kata kunci: *Diabetes mellitus, gagal jantung, red cell distribution width, hemoglobin terglukasi.*

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia;

²Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:
 Jeffry Adijaya Susatyo;
 Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia;
jeffryadijaya@yahoo.com

Tanggal diterima : 1 September 2022
 Tanggal Disetujui : 17 November 2022
 Tanggal Diterbitkan : 30 Desember 2022

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis penyebab mortalitas dan morbiditas yang paling tinggi di dunia. International Diabetes Federation (IDF) mengestimasi sebanyak 451 juta orang dewasa memiliki penyakit diabetes pada tahun 2017, dengan perkiraan peningkatan jumlah ke 693 juta pada tahun 2045.¹ Kematian akibat diabetes diperkirakan mencapai 1,37 juta pada tahun 2017.² Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi pada pasien-pasien dengan diabetes, sebanyak 30-40%.³ Pasien-pasien dengan diabetes melitus memiliki risiko dua kali lebih tinggi mengalami gagal jantung.⁴

Analisis *glycated hemoglobin* (HbA1c) pada darah memberikan gambaran rerata kadar glukosa darah seseorang dalam 2 hingga 3 bulan terakhir. Pengukuran HbA1c tidak hanya membantu dalam diagnosis dan pemantauan hiperglikemia kronik namun juga berkorelasi dengan risiko komplikasi diabetes jangka panjang. Peningkatan HbA1c juga merupakan faktor risiko independen penyakit jantung koroner pada pasien-pasien dengan atau tanpa diabetes.⁵

Selain HbA1c, hiperglikemia juga dapat mempengaruhi properti mekanik dari sel darah merah. Hiperglikemia menurunkan deformabilitas, meningkatkan adhesi, dan meningkatkan fragilitas osmotik sel darah merah. Red cell distribution width (RDW) menunjukkan variabilitas ukuran sel darah merah. RDW merupakan pemeriksaan yang murah yang didapatkan melalui pemeriksaan darah rutin. RDW umumnya digunakan untuk mengidentifikasi etiologi dari anemia. Sejumlah studi dalam beberapa tahun terakhir mengemukakan bahwa RDW memiliki kemampuan prognostik pada pasien gagal jantung dan penyakit arteri koroner. RDW juga diperkirakan dapat memprediksi insidensi diabetes dan penyakit kardiovaskular (HR 1.99 [1.17-3.37], $P = 0.011$).³

Pada studi ini, peneliti ingin mengetahui bagaimana hubungan RDW dibandingkan dengan HbA1c pada pasien-pasien penyandang DM yang memiliki gagal jantung. Dari hasil penelitian ini diharapkan nilai RDW dapat dievaluasi sebagai prediktor alternatif kontrol glikemik pada pasien-pasien penyandang DM dengan gagal jantung pada penelitian yang akan datang.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain analitik potong lintang. Penelitian dilakukan di ruang rawat inap RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar sejak bulan Februari 2021. Populasi studi ini adalah semua pasien DM dan juga menderita gagal jantung yang menjalani rawat inap di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. Kriteria eksklusi adalah pasien

DM yang mendapatkan transfusi darah selama perawatan dan pasien DM dengan kehamilan.

Data dikumpulkan melalui catatan rekam medis berupa usia, BMI, durasi mengidap DM, jenis pengobatan, HbA1c, RDW. Pengumpulan data dilakukan langsung oleh peneliti dan dilakukan dalam satu tahap. Variabel penelitian yang dianalisa pada studi ini ditentukan berdasarkan studi yang ada sebelumnya dan clinical judgement peneliti. Variabel bebas pada studi ini adalah HbA1c, sedangkan variabel terganggunanya adalah RDW. Variabel perancu yang dikendalikan melalui analisa pada studi ini adalah usia, *body mass index* (BMI), dan durasi DM. Data RDW didapatkan dari pemeriksaan darah lengkap dengan satuan persen (%), HbA1c didapatkan dari pemeriksaan darah dengan satuan persen (%), BMI diukur menggunakan rumus berat badan dibagi tinggi badan kuadrat dan dinyatakan dalam satuan kg/m^2 , durasi DM didapatkan dari anamnesis dan dinyatakan dalam satuan tahun.

Data dianalisis menggunakan piranti lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 24.0. Rerata dan *standard deviation* digunakan untuk menyajikan variabel numerik. Uji korelasi spearman digunakan untuk menguji korelasi secara bivariat antara variabel bebas dan terganggu. Uji korelasi parsial dilakukan untuk mengontrol variabel perancu yang dapat mempengaruhi korelasi antara variabel bebas dan perancu. Indeks kepercayaan (IK) yang digunakan adalah 95% dan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

HASIL

Karakteristik sampel penelitian

Subjek total berjumlah 68 orang dengan 46 orang (67,6%) subjek lelaki dan 22 orang (32,4%) subjek perempuan. Sebanyak 39 (57,4%) subjek menggunakan insulin dalam pengobatan DM, 18 (26,5%) subjek menggunakan obat anti hiperglikemia oral (OHO), 3 (4,4%) subjek menggunakan kombinasi OHO dan insulin, dan 8 (11,8%) subjek belum pernah mendapatkan pengobatan DM sebelum perawatan. **Tabel 1** menunjukkan karakteristik sampel penelitian ini.

Distribusi data RDW dan HbA1c didapatkan tidak normal pada uji Kolmogorov-Smirnov sehingga digunakan uji korelasi Spearman (bivariat) untuk menguji korelasi antara RDW dengan HbA1c. Dari hasil uji korelasi didapatkan bahwa RDW berkorelasi negatif dengan HbA1c ($r = -0,301$, $p = 0,013$). Setelah dilakukan kontrol terhadap variabel usia, BMI, dan durasi menderita DM, didapatkan korelasi negatif yang tidak bermakna antara RDW dengan HbA1c ($r = -0,223$, $p = 0,074$).

DISKUSI

Pada penelitian ini, didapatkan RDW berkorelasi negatif bermakna dengan HbA1c, namun korelasi tersebut

**Tabel 1.** Karakteristik sampel penelitian.

Variabel	Nilai
Usia (tahun), rerata ± SD	61,2 ± 9,33
Jenis Kelamin, n(%)	
Laki-laki	46 (67,6%)
Perempuan	39 (32,4%)
BMI (kg/m ²), rerata ± SD	24,9 ± 3,15
Durasi DM (tahun), median (min-max)	5 (0-30)
Hb (g/dL), median (min-max)	12,44 (10-16,7)
Hct (%), rerata ± SD	40,21 ± 6,27
MCV (fL), rerata ± SD	90,16 ± 7,34
RDW (%), median (min-max)	12,98 (10,6-17,7)
HbA1c (%), median (min-max)	7,25 (4,6-14,1)

menjadi tidak bermakna setelah dilakukan kontrol terhadap variabel perancu. Hasil ini berkebalikan dengan beberapa penelitian sebelumnya mengenai korelasi RDW dengan HbA1c dan RDW dengan gagal jantung.

Secara teori hiperglikemia diperkirakan dapat meningkatkan RDW dengan merubah properti mekanik sel darah merah, meningkatkan adesi, dan meningkatkan kerapuhan osmotik. Akibatnya, sel eritrosit mengalami perubahan karakteristik struktur dan hemodinamik.⁶ Hiperglikemia juga menurunkan usia sel darah merah, mengakibatkan peningkatan variabilitas volume eritrosit. Oksidasi ekstraseluler yang terjadi pada hiperglikemia juga menyebabkan terjadinya aktivasi caspase-3 yang menyebabkan gangguan pada bentuk dan fungsi eritrosit.⁷ Lippi dkk, pada tahun 2014 dalam penelitiannya menunjukkan bahwa RDW berkorelasi positif secara signifikan dengan HbA1c pada populasi lansia ($r = 0,11$; $p < 0,001$).⁸ Bhutto dkk, pada tahun 2019 juga menemukan bahwa RDW berkorelasi positif secara signifikan dengan HbA1c ($r=0.193$, $p 0.035$).⁹

Pada gagal jantung, berbagai studi telah menunjukkan bahwa inflamasi yang dimediasi oleh sel dan sitokin berkontribusi terhadap progresivitas penyakit. Interaksi serupa juga didapatkan antara inflamasi dengan anisositosis. Inflamasi sering dikaitkan dengan disfungsi sumsum tulang dan peningkatan sirkulasi eritrosit prematur. Produksi berlebihan ROS telah banyak dikaitkan dengan *cardiac remodelling* dan gangguan hematopoies yang menyebabkan anisositosis.¹⁰ Anisositosis mengakibatkan terjadinya peningkatan RDW. Penelitian oleh Sotiropoulos dkk. menunjukkan bahwa RDW merupakan salah satu prediktor terhadap miopati kardiak (HR 1.66; CI: 1.02–2.8).¹¹

Namun demikian, terdapat beberapa penelitian yang juga menunjukkan korelasi negatif antara RDW dengan HbA1c. Penelitian oleh Chinmay dkk., pada tahun 2015 menunjukkan korelasi negatif antara RDW dengan HbA1c ($r = -0,235$, $p = 0,001$). Hal ini dapat terjadi akibat pengaruh usia

eritrosit terhadap HbA1c. DM dan sindrom metabolik lainnya erat kaitannya dengan inflamasi kronis. Inflamasi kronis dapat mempengaruhi eritropoiesis dan waktu paruh eritrosit dan deformabilitas eritrosit, menyebabkan anisositosis dan meningkatkan RDW. Dengan berkurangnya usia eritrosit, konsentrasi HbA1c juga dapat berkurang akibat berkurangnya waktu pajanan eritrosit terhadap glukosa.¹²

Penyakit jantung kronis juga dapat berpengaruh terhadap usia eritrosit. Anemia merupakan salah satu kondisi yang cukup sering ditemukan pada gagal jantung. Sebuah studi meta analisis pada tahun 2001-2007 menunjukkan prevalensi anemia pada pasien gagal jantung sebesar 37,2%.¹³ Pada kondisi penyakit jantung iskemik dapat terjadi hemolisis sel darah merah dan penurunan respon terhadap eritropoiesis akibat *tumor necrosis factor* dan perubahan akut pada metabolisme besi. Stress oksidatif yang terjadi juga menghambat fluiditas membran eritrosit dan menurunkan usia sel darah merah.¹⁴

Selain itu, usia geriatri juga diperkirakan berpengaruh terhadap usia sel darah merah. Subjek pada penelitian ini memiliki rerata usia 61,2 tahun yang termasuk dalam usia geriatri. *Inflammaging* atau kondisi inflamasi kronik yang terjadi pada usia lanjut diperkirakan dapat menginduksi terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS dapat menyebabkan eritrositosis dan mengakibatkan berkurangnya sel darah merah.¹⁵

Tidak bermaknanya hubungan antara RDW dengan HbA1c pada penelitian ini setelah dilakukan kontrol terhadap variabel usia, BMI, dan durasi DM menunjukkan bahwa variabel tersebut mungkin berkontribusi terhadap hubungan antara RDW dengan HbA1c. Usia dan obesitas dapat berpengaruh terhadap RDW melalui mekanisme inflamasi kronis yang terjadi. Sitokin inflamasi mengganggu maturasi sel darah merah pada sumsum tulang. Inflamasi kronis derajat rendah yang terjadi dapat terdeteksi pada perubahan nilai RDW namun tidak cukup untuk menyebabkan terjadinya anemia.¹⁶

Adapun kelemahan studi ini adalah studi ini bukanlah studi longitudinal yang menganalisa hubungan sebab akibat. Variabel bebas pada studi ini juga mungkin dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang tidak terkontrol dalam studi ini. Selain itu pada studi ini tidak dilakukan kontrol terhadap durasi pengobatan DM dikarenakan kurangnya data yang tersedia pada rekam medis. Studi lebih lanjut menggunakan sampel yang lebih besar dapat dilakukan untuk memperjelas kaitan faktor yang mempengaruhi usia eritrosit dan hubungannya terhadap RDW dan HbA1c. Dengan memperjelas kaitan tersebut, viabilitas nilai RDW mungkin dapat dipertimbangkan dalam prediktor kontrol glikemi pada pasien-pasien dengan DM dan gagal jantung.

SIMPULAN

Studi ini menunjukkan adanya hubungan antara korelasi negatif antara RDW dengan HbA1c yang tidak bermakna pada pasien DM yang mengalami gagal jantung. Faktor usia eritrosit diperkirakan dapat berpengaruh terhadap hubungan antara RDW dengan HbA1c yang berbeda dari berbagai studi terdahulu pada pasien DM.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan surat kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan bantuan dana hibah dari pemerintah maupun sektor swasta lainnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, dkk. IDF Diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;138:271–281.
2. Lin X, Xu Y, Pan X, dkk. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020;10:14790.
3. Al-Kindi SG, Refaat M, Jayyousi A, dkk. Red cell distribution width is associated with all-cause and cardiovascular mortality in patients with diabetes. *BioMed Research International.* 2017;5843702.
4. Kenny HC, Abel D. Heart Failure in Type 2 Diabetes mellitus impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies, and novel therapeutic strategies. *Circ Res.* 2018;124:121-141.
5. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, dkk. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights.* 2016;11:95–104.
6. Livshits L, Srulovich A, Raz I, dkk. Effect of short-term hyperglycemia on protein kinase C alpha activation in human erythrocytes. *Rev Diabet Stud.* 2012 Summer-Fall;9(2-3):94-103.
7. Nada AM. Red cell distribution width in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:525–533.
8. Lippi G, Targher G, Salvagno GL, dkk. Increased red blood cell distribution width (RDW) is associated with higher glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the elderly. *Clin Lab.* 2015;60(12):2095-2098.
9. Bhutto AR, Abbasi A, Abro AH. Correlation of Hemoglobin A1c with red cell width distribution and other parameters of red blood cells in type II diabetes mellitus. *Cureus.* 2019;11(8):e5533.
10. Lippi G, Turcato G, Cervelin G, dkk. Red blood cell distribution width in heart failure: A narrative review. *World J Cardiol.* 2018;10(2):6–14.
11. Sotiropoulos K, Yerly P, Monney P, dkk. Red cell distribution width and mortality in acute heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2016;3(3):198–204.
12. Chinmay S, Manjula SD, Bekur R, dkk. Association of increased levels of Glycated hemoglobin with variations in red blood cell parameters in diabetes mellitus. *International Journal of Advanced Research.* 2015;3(6):31–37.
13. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, dkk. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(10):818-827.
14. Mozos I. Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2015;2015:682054.
15. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging.* 2016;11:319–326.
16. Fujita B, Strothoff D, Fritzenwanger M, dkk. Altered red blood cell distribution width in overweight adolescents and its association with markers of inflammation. *Pediatr Obes.* 2013;8(5):385-391.



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0
International License.](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)